

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-507171

(43) 公表日 平成10年(1998) 7月14日

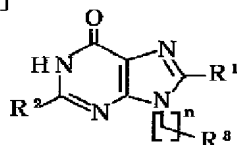
(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
C 0 7 D 473/18		C 0 7 D 473/18	
A 6 1 K 31/52	ABA	A 6 1 K 31/52	ABA
	ABC		ABC
	ABF		ABF
	ABG		ABG
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 49 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願平8-512417	(71) 出願人	カイロサイエンス・リミテッド
(86) (22) 出願日	平成7年(1995)10月5日		イギリス、シービー4・4ダブリューイ
(85) 翻訳文提出日	平成9年(1997)4月3日		ー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケ
(86) 国際出願番号	P C T / G B 9 5 / 0 2 3 6 3		ンブリッジ・サイエンス・パーク
(87) 国際公開番号	W O 9 6 / 1 1 2 0 0	(72) 発明者	ビーズリー, スティーブン・コリン
(87) 国際公開日	平成8年(1996)4月18日		イギリス、シービー4・4ダブリューイ
(31) 優先権主張番号	9 4 2 0 0 4 5 . 8		ー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケ
(32) 優先日	1994年10月5日		ンブリッジ・サイエンス・パーク カイロ
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		サイエンス・リミテッド内
(31) 優先権主張番号	9 4 2 0 0 9 3 . 8	(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外2名)
(32) 優先日	1994年10月5日		
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 PNPインヒターとしてのプリンおよびグアニン化合物

(57) 【要約】

式 (I) の化合物

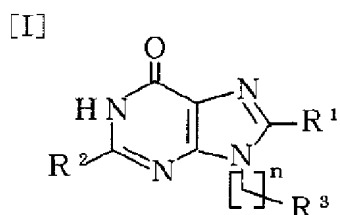
[I]



はPNP阻害剤として有用である。

【特許請求の範囲】

1. 式(I)

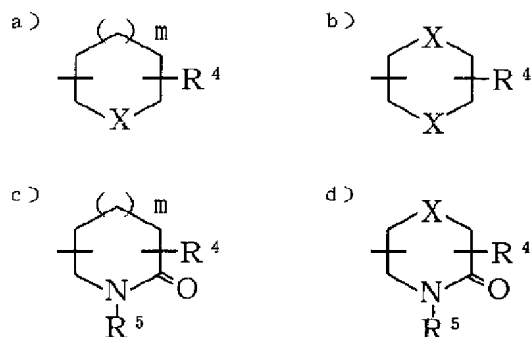


(式中、 $n = 0 \sim 2$ ；

R^1 はH、 NH_2 またはハロゲン；

R^2 はHまたは NH_2 ；

R^3 は以下の4つの基のうちのいずれかである；



(式中、 $m = 0$ または1；

XはO、 NR^5 または $S(O)_{0-2}$ である、(b)群において2つのXは同一であっても異なってもよい；

R^4 はHまたは独立して C_{1-6} アルキル R^6 およびアリール R^6 から選択される1または複数の基である；

R^5 はH、 C_{1-6} アルキル R^6 、 C_{2-6} アルケニル、アリール、-アリール- C_{1-6} アルキル、- C_{1-6} アルキルアリール、- C_{1-6} アルキル-ヘテロ(C_{1-6})アルキル、 CO_2-C_{1-6} アルキル- R^6 、 $CONH-C_{1-6}$ アルキル- R^6 、 $CO-C_{1-6}$ アルキル R^6 または SO_2-C_{1-6} アルキル- R^6 である；

R^6 はH、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル、 $CONH_2$ 、 $CON(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $CONH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $CO-C_{1-6}$ アルキル、 CO -アリール、 CO -ヘテロアリール、テトラゾリル、 $NHSO_2CF_3$ 、 SO_2NH-C_{1-6} アルキル、 SO_2

N

(C_{1-6} アルキル)₂、 SO_2NH -アリール、 $NHCO-C_{1-6}$ アルキル、 $NHCONH-C_{1-6}$ アルキル、 $NHCONH$ -アリール、 $NHSO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $NHSO_2$ アリール、 CN 、 NH_2 、 OH 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、または O -アリールである))、

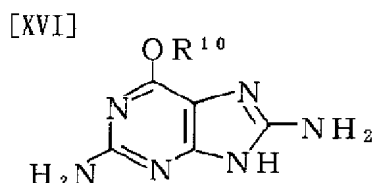
およびその互変異性体、塩、可溶化体および／または水和物のいずれかである化合物。

2. $n = 1$ である、第1項の化合物。
3. R^1 が NH^2 またはハロゲンである、第1項又は2項の化合物。
4. R^2 が NH^2 である前記各項いずれかの化合物
5. R^3 が(a)、(b)または(c)の基であり、 X が O 、 S または NR^5 である、前記各項いずれかの化合物。
6. R^4 が H または C_{1-6} アルキル- R^6 である、前記各項いずれかの化合物。
7. R^5 が C_{1-6} アルキル- R^6 である、前記各項いずれかの化合物。
8. R^6 が $SO_2N(C_{1-6}\text{-アルキル})_2$ または CN ではない、前記各項いずれかの化合物。
9. R^6 が H 、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル、 OH 、 NH_2 、テトラゾリルまたは $NHSO_2CF_3$ である、第8項の化合物。
10. R^3 が(a)または(c)の基であり、 $m = 0$ である、第8又は9項の化合物。
11. R^3 が(a)または(c)の基であり、 $m = 1$ である、第8又は9項の化合物。
12. R^3 が(b)または(d)の基である、第8又は9項の化合物。
13. 8-アミノ-9-(2'-テトラヒドロピラニルメチル)グアニンまたは8-アミノ-9-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)グアニンである、第1項の化合物。
14. 単一のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはかかるアイソマーの混合物である前記各項いずれかの化合物。
15. 第1乃至14項いずれかの化合物と薬学上許容される希釈剤または担体

を含む、治療用医薬組成物。

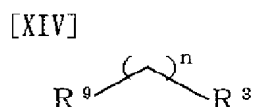
16. R^2 が NH_2 である第1乃至第14項いずれかに記載の化合物を調製する方法であって、

a) 式(XVI)の化合物：



(式中、 R^{10} は容易にはずせる保護基、例えばベンジル基である)

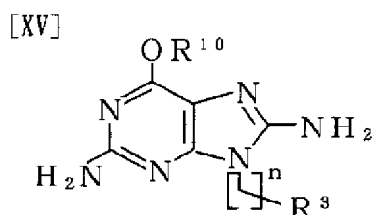
と式(XIV)の化合物：



(式中、 R^9 はハロゲン原子または反応活性基である)

とを反応させる；次いで

b) 得られる式(XV)の中間体：



から保護基 R^{10} を除去する、これは例えば水素ガス、触媒存在下に溶媒中もしくは酸性溶液中にて行う

工程を含む方法。

17. 第16項で定義する式(XIV)の化合物と、式 $R^3-(CH_2)_n-R$ に対応する化合物との反応、および得られる中間体の、水素と触媒の存在下、溶媒または酸性溶液中での反応を含む、9位が $-(CH_2)_n-R$ である9-置換-8-アミノグアニン(式中、 $n=0\sim 2$ であり、 R は C_{1-6} アルキル- R^6 、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 C_{3-9} シクロアルキルまたは

置

換C₃-9シクロアルキルである)を調製する方法。

18. 自己免疫疾患のごときT-細胞の増殖に関与する症状またはT-細胞の増殖に媒介される症状の治療または予防のための医薬品を製造するための第1乃至14項いずれかの化合物の使用。

19. 症状が乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または湿疹である、第18項の使用。

20. 症状がゼンソクのごとき慢性アレルギー性疾患である、第18項の使用。

21. 症状が重症性筋無力症または多発性硬化症である、第18項の使用。

22. 症状がリウマチ性関節炎、全身性ループスエリスマトーシスまたは通風である、第18項の使用。

23. 症状がT-細胞白血病、皮膚T-細胞リンパ腫またはT-細胞癌である、第18項の使用。

24. 症状が臓器または骨髄移植後の組織拒絶である、第18項の使用。

25. 症状がウイルスまたは原虫類による感染またはマラリアである、第18項の使用。

26. 症状がクローン病のごとき刺激性腸疾患または潰瘍性大腸炎である、第18項の使用。

27. 症状がI型糖尿病である、第18項の使用。

28. 第1乃至14項のいずれかに記載の化合物、およびプリンヌクレオシドホスホリラーゼによって代謝される抗ウイルス剤を、別個に、同時にまたは続けて該剤が有用である症状の治療に使用するための態様で含有する、医薬品。

29. 第1乃至14項のいずれかに記載の化合物、およびプリンヌクレオシドホスホリラーゼによって代謝される抗癌剤を、別個に、同時にまたは続けて該剤が有用である症状の治療に使用するための態様で含有する、医薬品。

30. 第1乃至14項のいずれかに記載の化合物の有効量を対象に投与することを含む、哺乳類液性免疫(B細胞)の効力を減弱させることなくT-細胞の機

能を選択的に抑制する方法。

【発明の詳細な説明】

PNPインヒビターとしてのプリンおよびグアニン化合物

発明の分野

本発明はプリンおよびグアニン誘導体、特に強いプリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)インヒビターであるプリンおよびグアニン誘導体、その調製方法、該化合物を含有する医薬組成物、および、プリンヌクレオシドホスホリラーゼを阻害するため、およびプリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害応答性の哺乳類の疾患の治療のためのその使用に関する。

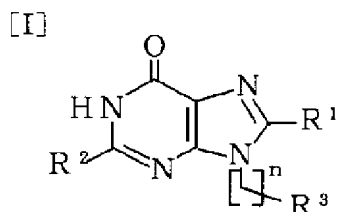
発明の背景

9-アリールメチル置換プリン(グアニンを含む)はPNPインヒビターとして欧州特許出願第178178号(実質的に米国特許第4772606号に対応)に報告されている；9-アリールメチル置換プリン(グアニンを含む)のうち、アリール環がホスホン酸基を含むものをPNP抑制剤として使用することは欧州特許願第465297号およびWO92/01580にも報告されている。修飾したプリン、特に9-デアザプリンについてもまたPNP阻害剤として米国特許第4985434号、米国特許第5008265号、米国特許第4985433号、米国特許第5236926号、米国特許第5008270号に開示されている。

ドラッグス・オブ・ザ・フューチャー 13、654(1988)、エージェンツ・アンド・アクションズ 21、253(1987)、プロシーデイングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー 88、11540(1991)およびWO90/01021に記載のPNP阻害データは、グアニン塩基の修飾がこの化合物のPNP抑制作用を大きく変えることを示している。さらに、9-デアザ(9-アリールメチル)プリンのアリール環の修飾がPNP阻害活性を大きく変えることも記載されている。特にピリジン環をピペリジンに置換した場合に活性が大きく落ちることがILファルマコ(IL Farmaco) 48(2)、297(1993)に開示されている。

発明の要旨

本発明は式(I)

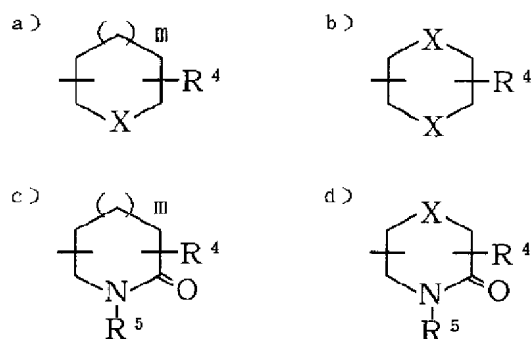


(式中、 $n = 0 \sim 2$ ；

R^1 は H、 NH_2 またはハロゲン；

R^2 は H または NH_2 ；

R^3 は以下の 4 つの基のうちのいずれかである；



(式中、 $m = 0$ または 1；

X は O、 NR^5 または $S(O)_{0-2}$ である、(b) 群において 2 つの X は同一であっても異なってもよい；

R^4 は H または独立して C_{1-6} アルキル R^6 およびアリール R^6 から選択される 1 または複数の基である；

R^5 は H、 C_{1-6} アルキル R^6 、 C_{2-6} アルケニル、アリール、-アリール- C_{1-6} アルキル、- C_{1-6} アルキルアリール、- C_{1-6} アルキル-ヘテロ(C_{1-6})アルキル、 CO_2-C_{1-6} アルキル R^6 、 $CONH-C_{1-6}$ アルキル R^6 、 $CO-C_{1-6}$ アルキル R^6 または SO_2-C_{1-6} アルキル- R^6 である；および

R^6 は H、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル、 $CONH_2$ 、 $CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $CONH(C_{1-6}$ アルキル)、 $CO-C_{1-6}$ アルキル、 CO -アリール、 CO -ヘテロアリール、テトラゾリル、 $NHSO_2CF_3$ 、 SO_2NH-C_{1-6} アルキル、 $SO_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 SO_2NH -アリール、 $NHCO-C_{1-6}$ アルキル、 $NHCONH-C_{1-6}$ アルキル、 $NHCONH$ -アリール、 $NHSO_2-C_{1-6}$ アルキル、NH

S

O₂アリール、CN、NH₂、OH、O-C₁₋₆アルキル、またはO-アリールである；))

にて示される化合物、およびこれらの互変異性体、塩、可溶化体および／または水和物に関する。

本発明の化合物は特に、哺乳類のプリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤として有用であり、T細胞選択的に働き細胞性免疫を抑制する。これらの化合物はしたがって哺乳類の自己免疫疾患、移植拒絶、乾癬、または通風の治療に用いられる。本発明の化合物は抗ウイルスまたは抗腫瘍プリンヌクレオシドの抗ウイルスおよび抗腫瘍効果を増強するためにも用いることができる。

発明の開示

本発明の化合物は1または複数の非対称に置換された炭素原子を含有することが好ましい。式(I)化合物中の1または複数のこれら非対称中心は立体異性体を生成させるが、本発明の範囲はそれぞれの全ての立体異性体に及ぶものと理解され、エナンチオマーおよびジアステレオマー、およびこれらのラセミ体混合物を含む混合物も含まれる。

本明細書中の式において、「~」の線はR-またはS-体を示す非対称中心になり得る箇所を示し、「<」および「.....」はある非対称中心における唯一の配置を示すのに用いられる。

本明細書において単独で使用する場合も組合わせて使う場合も、「C₁₋₆アルキル」は1から6炭素原子を含有する直鎖状または分岐鎖状のアルキル鎖部分、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等を意味する。

「C₂₋₆アルケニル」は2から6の炭素原子を有し、さらに二重結合を1つ有する直鎖または分岐鎖のアルキル鎖部分を示し、EまたはZの立体異性体のいずれにも適用される。この語には例えばビニル、1-プロペニル、1-および2-ブテニル、2-メチル-2-プロペニルなどが含まれる。

「アリール」の語は任意に置換されているフェニルまたはナフチル基を意味し

、置換基としては例えばハロゲン、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル、フェニ

ル等が挙げられる。「ハロゲン」の語はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

「ヘテロ」の語は酸素、硫黄(全ての形成可能な酸化形態を含む)または窒素であって任意にHまたは C_{1-6} アルキルにより置換されているものを意味する。

「ヘテロアリール」の語は5～10原子からなり、その少なくとも1原子がO、SおよびNからなる群から選択される芳香族系を意味する。

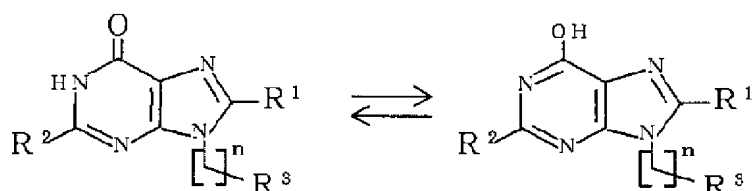
「シクロアルキル」の語は3～9炭素原子からなる飽和環を意味し、「置換シクロアルキル」の語は例えばハロゲン、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル、フェニルなどの置換基により任意に置換されているシクロアルキルを示す。

式(I)の化合物の塩は薬学的に許容される塩、例えば塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、p-トルエンスルホン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、琥珀酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩および安息香酸塩などの無機酸または有機酸より誘導される酸付加塩を含む。塩はまた有機もしくは無機塩基により形成されてもよい。かかる塩には例えばマグネシウムまたはカルシウム塩のごときアルカリ金属塩およびモルホリン、ピペリジン、ジメチルアミンまたはジエチルアミン塩のごとき有機アミンの塩などの無機または有機塩を含む。

本発明の一部は、エステル部分(例えば R^5 が CO_2-C_{1-6} アルキル R^6 である場合)が存在するいずれの化合物グループでも、エステルがそのアルコール部分が例えばエチル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、 α または β -ナフチル、2,4-ジメチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-(ベンジルオキシ)ベンジル、1-(ベンジルオキシ)エチル、2-メチル-1-プロピオニルオキシプロピル、2,4,6-トリメチルベンジルオキシメチルまたはピバロイルオキシメチル基などである代謝不安定なエステルの形態を取る化合物も含まれる。

当業者には式(I)のグアニンが以下に示すとき互変異性体として存在し得る

こともまた、認識されるはずである。



本発明の好ましい化合物には、独立して、あるいは任意に組み合わせて

$n = 1$;

R^1 は NH_2 またはハロゲン ;

R^2 は NH_2 ;

R^3 は a)、b) または c) のうちのいずれかであり、X は O、S または NR^5 である ;

R^4 は H または C_{1-6} アルキル R^6 ;

R^5 は C_{1-6} アルキル R^6 ; および

R^6 は H、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル、OH、 NH_2 、テトラゾリルまたは $NHSO_2CF_3$

であるものを含む。

好ましい化合物にはかかる化合物の塩、溶媒化合物および水化物を含む。いずれの場合においても a)、b) または c) 化合物は環上の R^4 置換の全ての可能なパターンを含み、そして多くは複数の R^4 置換基を環上に有する。

本発明の化合物は特に哺乳類における T-細胞媒介性免疫を選択的に抑制するため、そして哺乳類における T-細胞が関与する症状の治療に有用である ; このような症状としては自己免疫疾患、移植拒絶、乾癬、および通風が例示されるが、これらに限定されるわけではない。自己免疫系の不全によるものと考えられている病気にはリウマチ性関節炎、全身性ループスエリスマトーシス、重症性筋無力症 (myasthenia gravis)、タイプ I 糖尿病および多発性硬化症などが例示されるが、これらに限定されない。

本発明の化合物はプリンヌクレオシドの脱リン酸化を経るインビボ代謝的分解の阻害するのにも有用であり、この作用により 2' および / または 3'-モノ-また

はジデオキシプリンヌクレオシドの抗ウイルスおよび抗腫瘍活性を増強するため

に有用である。例えば本発明の化合物は、2',3'-ジデオキシアデノシン、2',3'-ジデオキシグアノシンまたは2',3'-ジデオキシイノシン等による後天性免疫不全症候群(AIDS)などのレトロウイルス感染に対する治療を増強するのに有用である。また、例えば2'-デオキシグアノシンの哺乳類に対する抗腫瘍／細胞毒性活性を増強するのににも有用である。本発明の化合物はまた、自己のDNA組成(例えばプリン塩基)を生成するためにPNPを利用する寄生虫による、寄生虫疾患の治療にも有用である。寄生虫、例えばマラリアの場合、のPNPを本発明の化合物によって阻害すれば、寄生虫が死亡する。

上記の性質は、利用しやすい哺乳類、例えばラット、マウス、イヌ、ウシおよびこれらの動物から単離された細胞などを用いたインビトロおよびインビボ試験によって示される。かかる化合物はインビトロにおいては溶液の状態で、例えば好ましくは水溶液にて適用するが、インビボにおいては腸内または非経口のいずれかで投与してもよいが好ましくは経口および静脈内投与する。インビトロの用量は約 10^{-5} から 10^{-8} モル濃度の範囲であり得る。インビボの濃度は投与経路によるが約0.01から50mg/kgの範囲である。

PNP阻害は C^{14} グアノシンから C^{14} グアニンの生成を測定することによって放射線化学的に測定することができる。測定は、以前に用いた方法(ジェイ・シイ・シルカーら、メド・ケム(Med,Chem)29 1804(1986))の変法により行い、ウシの脾臓を酵素源として、および1mMのリン酸塩を用いて行えばよい。結果は IC_{50} 値として示されるが、これはグアニンの形成を50%減少させるのに必要な化合物の濃度を示すものである。

2'-デオキシグアニジン(d-Guo)の細胞増殖阻害活性(細胞毒性)の本発明の化合物による増強は以下のようにして測定する；MOLT-4細胞をRPMI-1640培地中で増殖させる。この細胞の懸濁培養液中へ、d-Guoを一定濃度(10mM)およびPNP阻害剤の候補となる化合物をさまざまな濃度にて添加する。細胞の増殖度は、全72時間の培養時間中、最終16時間のみ 3H -チミジンと共存させて調べる。 3H -チミジンの取り込み量を液体シンチレーション分析

により測定する。このデータより IC_{50} 値はコントロールの増殖の 3H -チミジン

取り込みを50%減少させるのに必要なPNPの濃度として計算される。この方法はd-Guoの毒性の増強におけるPNP阻害効果を調べるのに用いた方法(アイ・エス・カズマーズ、サイエンス24, 1137-1139(1981));および他の文献で用いた方法と同じである。

PNPの阻害はインビボにおいても測定でき、これは本質的にはエージェンツ・アンド・アクションズ22, 379(1987)に記載の通り、化合物によるラットの血漿中のイノシンレベルの増加を測定すればよい。

式(I)の化合物の効力をT-細胞媒介疾患のインビボモデルにおいて測定するには、ジニトロフルオロベンゼン(DNFB)にて感作するマウスの接触皮膚炎モデルを用いればよい。若い成鼠メスBalb/cマウスの局所へDNFBを適当なビヒクルと共に第1日および第2日に適用する。第6日にこのマウスの一方の耳へDNFBを適用してチャレンジする。本発明の化合物は適当なルートにて適当なビヒクルと共に投与すればよい。効力の測定はさまざまな方法により行われ、その一例としてキャリパーを用いた耳の厚みの測定が挙げられる。結果は炎症応答の減弱のパーセンテージとして示される。この方法はWO94/23309に報告されたものと同様のものである。

一般式(I)の化合物は当業者に公知の適当な方法により調製すればよく、および/または以下の方法によっても調製することができる。この方法も本発明の範囲である。

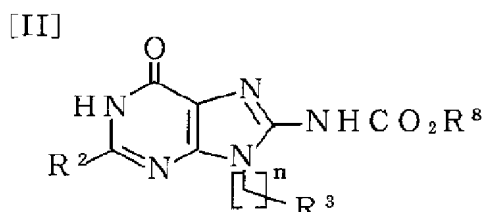
本発明の第2の観点からは、本発明は上記一般式(I)を調製する方法を提供する。式(I)の化合物の特定の立体異性体が要求される場合、本明細書で開示する合成方法によって、適当なホモキラル出発物質および/または、適当な分離手法(例えばHPLC)を用いて混合物から分解し得るアイソマーから得ることができる。

本発明の化合物は以下の方法により調製してもよい。本明細書および以下に示す式において特に指摘する場合を除き、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、nおよびmは上に定義したものと同意である。アミノ、ヒドロキシルまたはカルボ

キシル基のごとき官能基であって以下に示す様々な化合物に存在し、そして保持

したいと思うものは、反応を始める前に保護されるような形態にしておく必要がある。かかる場合、保護基の除去は特定の反応の最終段階であってもよい。かかる官能基に対する適当な保護基は当業者には周知である。詳細については「有機合成における保護基」ウィリー・インターサイエンス、ティー・ダブリュー・グリーン、ピー・ジー・エム・ウッツを参照せよ。

一般式(I)で示され、式中 $R^1 = NH_2$ である化合物の調製に必要な工程には；
一般式(II)



(式中、 R^8 はアルキル基、例えばエチルまたはアリールアルキル基、例えばベンジルのごとき適当な反応活性基(labile group)を示す)

の化合物の脱保護を含む。

脱保護反応はこのタイプの加水分解反応の標準的な条件を用いて行えばよい。すなわち、反応は例えば不活性な有機溶剤、例えばテトラヒドロフランのごとき環状エーテルなどのエーテル、ジメチルホルムアミドのごとき置換アミドなどのアミド、またはエタノールのごときアルコール、を含有する水のごとき溶媒中、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムのごとき無機塩基の存在下、室温から溶媒混合物の還流温度までの間の温度、好ましくは溶媒混合物の還流温度にて行えばよい。

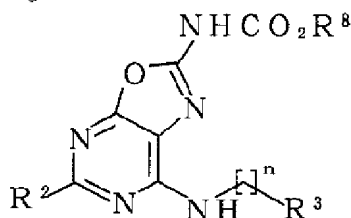
または、 R^8 が加水分解しやすい基を含有する場合には、この加水分解反応を脱保護反応として行うことができる。したがって、例えば反応を不活性溶媒例えばエタノールなどのアルコール内で炭素上のパラジウムなどの遷移金属触媒の存在下で、低い温度、好ましくは室温で行えばよい。

式(I)の特定の立体異性体が必要な場合には、高性能液体クロマトグラフィーのような常套の分割手法にて分割すればよい。所望により、適当なホモキラル出

発物質をカップリング反応に用いて式(I)の特定の立体異性体を得てもよい。

一般式(II)の中間体は中間体(III)の化合物の転移により調製すればよい。

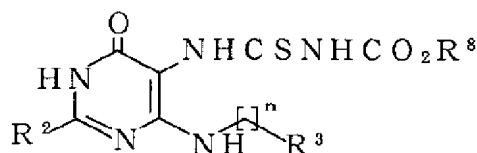
[III]



転移反応は、ジェイ・ワンら、ジェイ・オルグ・ケム(J.Org.Chem.)53、5617(1988)に概説されているときこの反応に標準的な条件を用いて行えばよい。即ち、例えばこの反応は溶媒中、好ましくはテトラヒドロフランのごとき環状エーテルのようなエーテル、ジメチルホルムアミドのごとき置換アミドのようなアミド、またはエタノールのようなアルコールのごとき不活性有機溶媒中にて、周囲温度から溶媒の還流温度までの温度、好ましくは所望の溶媒の還流温度にて、炭酸カリウムまたはナトリウムメトキシドのごとき無機塩基の存在下で行えばよい。

式(III)の中間体は一般式(IV)のチオウレアから調製すればよい。

[IV]



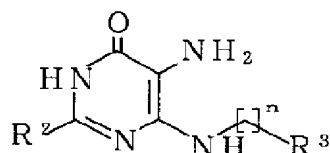
この転換反応はジェイ・ワンら、ジェイ・オルグ・ケム53、5617(1988)に概説された方法を用いて行えばよい。即ち、例えば反応はテトラヒドロフランのごとき環状エーテルのようなエーテル、ジメチルホルムアミドのごとき置換アミドのようなアミド、またはアセトニトリルのようなニトリルのごとき不活性有機溶媒中、室温、好ましくは20～30℃にて、ジシクロヘキシルカルボジイミドのごときジイミドの存在下において行えばよい。

式(II)の中間体を式(IV)の中間体から調製する、上記の文献に記載の方法を

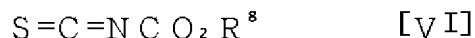
一段階で行う方法も本発明の範囲内である。

一般式(IV)のチオウレア類は一般式(V)のアミン

[V]



と一般式(VI)のイソチオシアネートから調製すればよい。

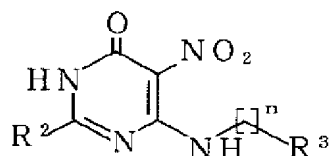


この転換はジェイ・ワンら、ジェイ・オルグ・ケム(J.Org.Chem.)53、5617(1988)に概説されている方法にて行えばよい。即ち、テトラヒドロフランのごとき環状エーテルのようなエーテル、ジメチルホルムアミドのごとき置換アミドのようなアミド、またはアセトニトリルのようなニトリルのごとき不活性有機溶媒中、低い温度、好ましくは室温にて、所望により塩基、例えばトリエチルアミンのようなアミンのごとき有機塩基の存在下において反応を行えばよい。

式(IV)のチオウレア類はジェイ・ワンら、ジェイ・オルグ・ケム(J.Org.Chem.)53、5617(1988)に記載の一般的な方法によって調製すればよい。

一般式(V)のアミンは一般式(VII)のニトロ誘導体からの還元により得ればよい。

[VII]

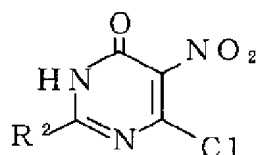


当業者には、この種の還元反応が[§]アドバンスド・オーガニック・ケミストリー(第4版)、ジェイ・マーチ、ウイリー・インターサイエンス第1216～1218頁に概説されるいくつかの方法により行われ得ることが理解されるであろう。この転換の例としては(これには限定されないが)水を溶媒として用い、所望によ

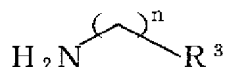
りテトラヒドロフランのごとき環状エーテルのようなエーテル、ジメチルホルムアミドのごとき置換アミドのようなアミドのごとき不活性有機溶媒の存在下において、亜二チオン酸ナトリウムの存在下、高めの温度、好ましくは65～80℃にて反応させればよい。

一般式(VII)のニトロ誘導体は一般式(VIII)のピリミジンを一般式(IX)のアミンと反応させて調製してもよい。

[VIII]



[IX]

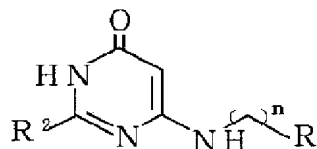


この反応は当業者が考えるような標準的な条件下で行えばよい。すなわち、例えば反応はテトラヒドロフランのごとき環状エーテルのようなエーテル、ジメチルホルムアミドのごとき置換アミドのようなアミド、またはエタノールのようなアルコールのごとき不活性有機溶媒中、高い温度、好ましくは溶媒の沸点にて、塩基、例えばトリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンのごとき環状アミン等のアミンのような有機塩基の存在下において行えばよい。

式(VIII)の化合物のニトロ誘導体の調製方法はシー・テンプルら、ヌクレイック・アシッド・ケミストリー第(I)巻(1978)、ウイリー、ニューヨーク、編集エル・ビー・タウンゼントら、第47～52頁に記載されている。

本発明によれば、式(V)の中間体は式(X)のピリミジン当業者に公知の窒素置換基を導入するための試薬と反応させて得ることができる。

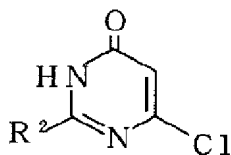
[X]



この反応はこのタイプのアミン化反応に用いられる標準的な条件下で行えばよい。例えば反応は、水または酢酸のごとき有機酸もしくはこれらと水溶液などの溶媒中で、亜硝酸ナトリウムの存在下、低温、例えば0℃から周囲温度、10℃から周囲温度までのごとき温度にて行えばよい。当業者に周知の処理を終了した後、残渣を水等の適当な溶媒に溶解させる、溶媒中には所望によりテトラヒドロフランのごとき環状エーテルのようなエーテル、ジメチルホルムアミドのごとき置換アミドのようなアミドのごとき不活性有機溶媒を添加してもよい。この溶液を還元剤、例えば亜二チオン酸ナトリウムの存在下、溶媒の周囲温度から還流温度までの温度にて反応させればよい。

一般式(X)のピリミジン は式(XI)の中間体

[XI]

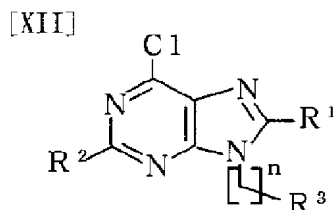


と一般式(IX)のアミドから、一般式(VII)の調製方法として概略を示した条件と同様の条件およびシー・ダブリュ・ノエルらジェイ・メド・ケム5、558(1962)に記載の条件を用いて調製すればよい。

一般式(IX)のアミンは市販のものであっても、市販の化合物から当業者に公知の方法によって容易に調製できるものであってもよい。アミンには適当な場合には式(I)の単一アイソマー化合物を得るためのホモキラルな出発物質も含む。

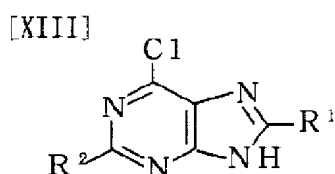
本発明によってさらに、式(I)の化合物においてR¹がHでR²がHまたはNH₂である化合物は一般式(XII)の中間体の加水分解によって調製することができる

。

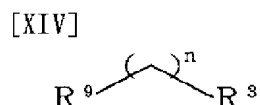


加水分解反応は、この種の加水分解反応のための標準的な条件を用いて行えばよい。すなわち、例えば反応を水のごとき溶媒、そして所望によりコソルベント例えばメタノール等アルコールまたはジメチルホルムアミド等置換アミドのごとき不活性有機溶媒の存在下で、塩基を含む無機水酸化物、例えば水酸化ナトリウムの存在下、高温、例えば溶媒の沸点にて行えばよい。

一般式(XII)の中間体は一般式(XIII)のプリン



と一般式(XIV)の中間体



(式中、R⁹はハロゲン、またはアルキルスルホネートエステル、例えばメタンスルホネートまたはアリールスルホネートエステル、例えば4-トルエンスルホネートなどの適当な反応活性基(leaving group)である)をカップリングさせて調製すればよい。

一般式(XIII)の中間体は市販のものであっても、当業者に周知の方法により調製したものであってもよい。

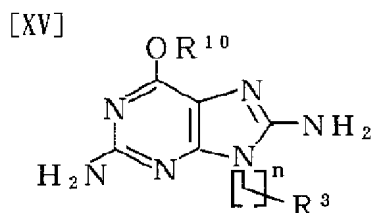
カップリング反応はこの種の反応の標準的な条件下で行えばよい。即ち、例えば反応は溶媒、例えばテトラヒドロフラン等環状エーテルのごときエーテル、ジメチルホルムアミド等置換アミドのごときアミド、またはメタノール等アルコールなどの不活性溶媒中、適当な塩基、例えば炭酸カリウム等無機塩基またはトリ

エチルアミン等有機塩基の存在下周囲温度から溶媒の還流温度までの温度、好ましく80℃にて行えばよい。

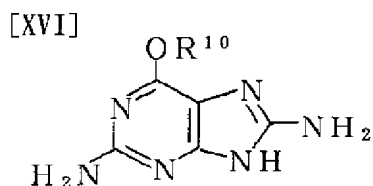
一般式(XIV)の中間体は市販のものであっても、市販品から当業者に公知の方法によって容易に得られるものであってもよい。この中間体には、好ましい場合には一般式(I)の単一アイソマー化合物を得るためホモキラルな出発物質も含まれる。

本発明のさらなる態様においては、式(I)の化合物は一般式(XV)の中間体から脱保護によって調製してもよい。

R^{10} がベンジルまたは置換ベンジルを示す場合、この基はかかる基の除去のための標準的な方法によって取り除くことができる。即ち、例えば除去反応はエタノール等のアルコール溶媒中、所望により酸、例えば塩酸のごとき無機酸の存在下、触媒、例えば木炭パラジウム触媒の存在下、水素ガス雰囲気、周囲温度にて行えばよい。



一般式(XV)の中間体は一般式(XVI)のプリン



を一般式(XIV)の中間体(式中、 R^9 および R^3 は上記の通り)とカップリングさせて調製すればよい。

カップリング反応はこの種の反応の標準的な条件下で行えばよい。即ち、例えば反応は溶媒、例えばテトラヒドロフラン等環状エーテルのごときエーテル、ジメチルホルムアミド等置換アミドのごときアミド、またはメタノール等アルコールなどの不活性溶媒中、適当な塩基、例えば炭酸カリウム等無機塩基またはトリ

エチルアミン等有機塩基の存在下周囲温度から溶媒の還流温度までの温度、好ましく80℃にて行えばよい。

一般式(XV I)の中間体はエス・ラムら、ヘテロサイクルズ1978、22(1984)またはエム・ワイ・チャーら、ジェイ・メド・ケム359、38(2)(1995)に記載の方法を変えて調製すればよい。

本発明の範囲として、 R^3 が上記に定義したものではない式(I)の化合物を調製するために、一般式(XV I)で示される中間体を用い、一般式(XV)の中間体の調製と同じ方法を用いてもよく、 R^3 がH、 C_{1-6} アルキル R^6 、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 C_{3-9} シクロアルキルまたは置換 C_{3-9} シクロアルキルであり、 R^6 が上記に規定したものである化合物を調製し得る。 R^3 がアリールまたはヘテロアリールでありnが1または2。

式(I)の化合物はまた他の式(I)の化合物の転換により調製してもよい。例えば、式(I)の化合物(式中、 R^3 は R^4 基を有し、 R^4 は C_{1-6} アルキル R^6 であり R^6 はC

O_2H である)を、式(I)で示される他の化合物である R^6 が CO_2C_{1-6} アルキルへと、当業者へ周知の方法により転換させることができる。

本発明は全ての新規出発物質およびその調製方法にも関する。

得られる最終生成物または中間体の混合物はいずれも各成分の物理化学的性質の相違に基づいて分離することができ、例えばクロマトグラフ法、またはその状況下において適当であるかまたは可能な場合には分別結晶化法などを用いればよい。

本発明の化合物または中間体は水和物として得られても、化合物の結晶化のために用いられた他の溶媒を含んでいてもよい。

本発明はまた、患者の治療方法にも関する。患者にはヒトおよび／または乳業、畜肉業または毛皮業においてまたはペットとして飼育される哺乳類が含まれる。この患者は上に説明したプリンヌクレオシドホスホリラーゼに関する疾患または不全に見舞われており、治療法は式(I)のプリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤を投与することを含むものである。

したがって、式(I)の化合物は自己免疫疾患、移植拒絶、乾癬、通風、リウマチ性関節炎、重症性筋無力症、タイプI糖尿病、ディスコイドループスエリスマトーシス(discoid lupus erythematosis)、全身性ループスエリスマトーシス、多発性硬化症、T-細胞白血病および皮膚T-細胞リンパ腫のごとき(ただしこれらに限定されない)T-細胞癌、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎または他の慢性アレルギー性症状、湿疹、刺激性腸疾患またはマラリアなどが挙げられる。さらに、式(I)の化合物はPNPによって代謝的に分解される抗ウイルスまたは抗ガン剤の抗ウイルスもしくは抗癌作用を増強するのにも有用である。

従って、本発明のさらなる態様には、哺乳類の抗ウイルスおよび抗癌性プリンヌクレオシドの加リン分解もしくは代謝的分解を阻害する方法に関し、この方法は該プリンヌクレオシドとは別個にまたは該プリンヌクレオシドと組み合わせてプリンヌクレアーゼ阻害有効量の本発明の化合物を、1または複数の薬学上許容される担体とともに、必要に応じて哺乳類に投与することを含む方法を提供する。

より詳細には、本発明は当業者に知られているプリンヌクレオシド、例えば

2'-デオキシグアノシン、2',3'-ジデオキシイノシン、2',3'-ジデオキシグアノシンまたは2',3'-ジデオキシアデノシンの加リン分解および代謝的分解を阻害する方法に関する。

さらに本発明は哺乳類における2'または3'-モノデオキシプリンヌクレオシド、または2',3'-ジデオキシプリンヌクレオシドの抗ウイルスおよび抗癌作用を増強する方法に関し、この方法は該ヌクレオシドとは別個にあるいはヌクレオシドと組み合わせて、本発明の化合物のプリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害有効量を、好ましくは1またはそれ以上の薬学上許容される担体と共に、哺乳類へ必要に応じて投与することを含む。

より詳細には、本発明は当業者に知られている2',3'-ジデオキシプリンヌクレオシド類、例えば2',3'-ジデオキシイノシン、2',3'-ジデオキシグアノシンまたは2',3'-ジデオキシアデノシンのレトロウイルス感染、例えばHIV-レトロウイルス感染(後天性免疫不全症候群：AIDS)に対する治療効果を増強す

る方法に関する。2',3'-ジデオキシプリンヌクレオシドは当業者にはHIVレトロウイルスの感染性に対する阻害剤として知られており、またPNPによって代謝的に分解されることが、例えばバイオケミカル・ファーマコロジー、22、3797(1987)に記載のごとく知られている。この薬は薬学的に許容される用量であって、HIVレトロウイルス感染の阻害において有用である用量が投与される。好ましくは期待される有効用量の最低用量を投与する。

本発明はさらに経口投与または直腸内投与のごとき内服経路、局所および非経口投与またはヒトを含む動物に対するインハレーションスプレーによる投与によってプリンヌクレオシドホスホリラーゼ活性を阻害するのに有用で、これに対して応答性である疾患の治療に有用である医薬組成物に関し、該医薬組成物は本発明の薬学上活性な化合物を単独でまたは1またはそれ以上の薬学上許容可能な担体と共に含有するものである。本明細書において「非経口」の語には皮下注射、静脈内または胸骨内注射もしくは点滴を含む。

本発明の医薬組成物は経口投与に適した形態にて活性物質を含有している医薬組成物、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散可能な

粉末または顆粒、エマルジョン、硬または軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシル等であってもよい。経口投与用に用いようとする組成物は、医薬組成物を製造する当業者に公知であるいかなる方法によって調製してもよく、またかかる組成物には甘味料、香料、着色料、および保存料からなる群から選択される1またはそれ以上の剤を、薬学的にエレガントで美味である製品を調製すべく添加してもよい。錠剤は、活性物質を非毒性で薬学上許容され得る錠剤の製造に適した賦形剤と共に混合された状態で含む。賦形剤としては不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化および崩壊剤、例えばコーンスターチまたはアルギニン酸；結着剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアカシア；および潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクが例示される。錠剤は被覆されていなくとも、あるいは崩壊および消化管における吸収を遅らせてこれによってより長い期間にわたる作用が得られるよう公知の方法にて被覆されていてもよ

い。例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートを時間を遅らせる物質として採用することができる。錠剤はまた米国特許第4256108号；同第4166452号および同第4265874号に記載の方法にて、徐放性浸透性治療用錠剤を調製してもよい。

経口投与のための処方としてはまた、ゼラチン硬カプセル内に活性物質が固形希釈剤、例えば炭酸カルシウム、磷酸カルシウムまたはカオリンと混合されている剤形や、あるいはゼラチン軟カプセル内に活性物質が水または、例えばピーナツ油、液口ウまたはオリーブ油のような油と混合されている剤形も例示される。

水性懸濁液は活性物質を、水性懸濁液を調製するのに適当な賦形剤と共に含有する。かかる賦形剤としては例えば カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルポリピロリドン、トラガカント、アカシアゴムなどの懸濁剤；例えばレシチンのごとき天然に得られるリン脂質、または例えばポリオキシエチレンステアレートなどのアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、または例えばヘキサデカエチレンオキシセタノールなどのエチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールの縮合生成物、

または例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキシドと、脂肪酸と例えばポリオキシエチレンのごときヘキシトールとから誘導される部分エステルと、脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物である分散または湿潤剤が用いられる。水性懸濁液はまた1またはそれ以上の保存剤、例えばエチルまたはn-プロピル p-ヒドロキシベンゾエート、1またはそれ以上の着色料、1またはそれ以上の香料、および1またはそれ以上のショ糖やサッカリンのごとき甘味料を添加してもよい。

油性懸濁液は活性材料を鉱物油、例えば液体パラフィン内に懸濁させて調製される。油状懸濁液には増粘剤例えばハチロウ、ハードパラフィンまたはセチルアルコールを含有していてもよい。上記のごとき甘味料および香料は美味な経口投与用製品を調製する際に添加される。これらの組成物は、アスコルビン酸のよう

な抗酸化剤の添加によって保存性をあげてもよい。

水を添加して水性懸濁液を調製するのに好ましい分散可能な粉末および顆粒は、活性物質を分散剤または湿潤剤、懸濁剤、および1または複数の保存剤と共に混合して調製すればよい。好ましい分散または湿潤剤および懸濁剤は例示されており、また例えば甘味料、香料および着色料をさらに添加してもよい。

本発明の医薬組成物はオイル-イン-ウォーター型のエマルションのものも含む。油性相はオリーブ油や落花生油などの野菜油であっても、液体パラフィンなどの鉱物油であっても、両者の混合物であってもよい。適当な乳化剤としてはアカシアゴムやトラガカントなどの天然ゴム、例えば大豆、レシチンなどの天然のリン脂質、およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートのごときエチレンオキシドエステルが例示される。エマルションにはまた、甘味料および香料を添加してもよい。シロップおよびエリキシルは甘味料と香料を用いて処方すればよく、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールおよびショ糖が例示される。かかる処方には保護剤、保存料、香料および着色料もまた含有していてもよい。本発明の医薬組成物は注射用滅菌水性あるいは油性懸濁液として処方してもよい。この懸濁液は当業者に公知の方法によって適当な分散剤または湿潤および懸濁剤(上記)を用いて調製すればよい。滅菌注射用処方としてはまた、非毒

性の非経口的投与において許容され得る希釈剤または溶剤内の溶液または懸濁液である滅菌注射用剤として処方してもよく、例えば1,3-ブタノール溶液としてもよい。使用される許容し得るビヒクルおよび溶剤としては、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液が挙げられる。さらに、滅菌不揮発油は溶剤または懸濁用媒体として便利に用い得る。この目的のためには、合成モノまたはジグリセリドを含むいかなるブランドの不揮発油を用いてもよい。さらに、葉酸のごとき脂肪酸もまた、注射剤の処方に有用である。

式(I)の化合物はまた直腸内投与のための座薬として処方して投与してもよい。これらの製剤は薬品を、常温では固体であり直腸内の温度では液体である適当な非刺激性賦形剤と混合して調製され、このため直腸内で溶解して薬品を放出す

る。かかる物質はココアバターおよびポリエチレングリコール類である。

局所に用いるためには、式(I)の化合物を含有するクリーム、軟膏、ジェリー、溶液または懸濁液等を用いればよい(本出願において、局所投与にはマウスウォッシュおよび合嗽剤を含む)。

製剤する際に用量は一日体重1キログラムあたり約0.05mgから約2000mgとなるようにすれば上記の症状を治療するのに有用である(患者一人一日当たり2.5mgから100g)。例えば、リウマチ性関節炎は体重1kgあたり一日約0.01から100mg(患者一人一日当たり0.5mgから7g)。

担体物質と共に一回投与処方を調製する際の活性物質の量は、治療対象および投与経路によって変わる。例えば、ヒトへ経口投与するための処方では、全組成物中約5から約95パーセントの活性物質を含有しているとよい。用量単位製剤は一般に約1mgから約500mgの活性物質を含有しているであろう。

いかながら、それぞれの患者へのそれぞれの用量については、用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食餌、投与期間、投与経路、排泄速度、薬剤の組み合わせおよび治療しようとする疾患の重篤性など様々な要因によるものであることは理解されるであろう。

以下の実施例1から19は本発明の化合物およびその調製法(適当な、規定された中間体を経由する)を示すものである。

以下の実施例において、以下の略号を用いる。

DEAD	ジエチルジアゾジカルボキシレート
DMF	ジメチルホルムアミド
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド
RT	室温
THF	テトラヒドロフラン
MsCl	メタンスルホニルクロライド

中間体 1: 2-アミノ-5-ニトロ-4-(2'-テトラヒドロフラニルメチルアミノ)-ピリミジン-6-[1H]-オン

2-アミノ-4-クロロ-5-ニトロピリミジン-6-[1H]-オン (C. Temple et al., Nu

cleic Acid Chemistry, Vol. I(1978), Wiley NY, P47-52) (2g)のエタノール懸濁液(45ml)を攪拌している中へトリエチルアミン(1.1g)とテトラヒドロフリルアミン(1.1g)を添加し、加熱して還流しながら1.5時間反応させた。反応混合物を室温にまで冷却して濾過した。残渣を水(2x20ml)、次いでエタノール(5ml)にて洗浄し、固形分を真空下で一晩乾燥させてパールイエローの固体を得た(2.5g)。TLC Rf=0.10 (20% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 2: 2-アミノ-4-(2'-テトラヒドロフラニルメチルアミノ)-5-[1-[3-(エトキシカルボニル)チオウレイド]]ピリミジン-6-[1H]-オン

中間体 1 (1.0g) を65-80℃の水に懸濁し、ここへ亜二チオン酸ナトリウム(4.5g)を少しずつ添加した。0.5時間後沈殿してきた固形分を濾取し、アセトニトリル(40ml)中へ再度懸濁した。次いでエトキシカルボニルイソチオシアネート(1.5g)を添加し、反応混合物を還流下で3時間加熱した。氷冷した懸濁固形分を濾過し、アセトニトリル(10ml)にて洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物(0.5g)を得た。

TLC Rf=0.3 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 3: エチル6-アミノ-4-(2'-テトラヒドロフラニルメチルアミノ)オキサゾロ-[5,4-d]-ピリミジン-2-カーバメート

中間体 2 (0.42g) をDMF (20ml) へ溶解し、DCC (0.73g) を一度に加えた。室温にて48時間置いた後、溶媒を真空下で除いた。残渣を熱トルエンで処理し、固形分を濾過し、これを熱トルエンにて洗浄した。残渣を真空下で乾燥させて表題化合物(0.31g)を得た。

TLC Rf=0.45 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 4: 2-アミノ-5-ニトロ-4-(2'-テトラヒドロピラニルメチルアミノ)ピリミジン-6-[1H]-オン

表題化合物を2-アミノメチルテトラヒドロピラン(GB 1031916)より、中間体1と同様の方法により調製した。

TLC Rf=0.6 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 5: 2-アミノ-4-(2'-テトラヒドロピラニルメチルアミノ)-5-[1-[3-(エト

キシカルボニル)チオウレイド]]ピリミジン-6-[1H]-オン

表題化合物を中間体 4より、中間体 2と同様の方法によって調製した。TLC Rf=0.3 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 6: エチル-6-アミノ-4-(2'-テトラヒドロピラニルメチルアミノ)オキサゾロ-[5,4-d]-ピリミジン-2-カーバメート

表題化合物を中間体5から、中間体3と同様の方法によって調製した。TLC Rf=0.5 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 7: (R)-2-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラン

(R)-2-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロピラン (S.-Kang et al, Tet. Asym. 1995, 6(i), 97-100) (0.23g)のエタノール溶液(40ml)中へ、木炭パラジウム触媒(10% Pd)を加えた。全体をパール反応(Parr reaction)槽へ投入し、100 psiの水素下で5時間攪拌し、次いで溶液を濾取し、真空下で濃縮して表題化合物(0.2g)黄色油として得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 1.0(m,1H), 1.5(m,5H), 1.8(bs, 1H), 3.3(m,3H), 3.8(d,1H), 4.5(bs,1H)

中間体 8: (R)-2-メチルスルホニルオキシメチルテトラヒドロピラン

中間体 7(0.85g)、CH₂Cl₂ (27ml) およびトリエチルアミン(2ml)を合わせ、

0℃(アイスバス)まで窒素雰囲気下にて冷却した。ここへMsCl(0.62ml)をシリンジにより滴下し、反応物が室温になるまで攪拌を続けた。攪拌をさらに5時間続け、次いで生成物をシリカ上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して表題化合物(1.31g)を黄色油として得た。

TLC Rf = 0.6 (50% EtOAc/ヘキサン)

中間体 9: (R)-2,8-ジアミノ-6-ベンジルオキシ-9-[2(テトラヒドロピラニルメチル)]プリン

2,8-ジアミノ-6-ベンジルオキシプリン(Chae et al J.Med. Chem 1995, 38(2), 359-365) (0.23g) のDMF(2ml)溶液を攪拌している中へLiH(8.2mg)を添加し、混合物を窒素雰囲気下で45分間攪拌した。次いで中間体 8 (0.17g) をDMF溶液(1.5ml)としてここへ添加し、全体を徐々に暖めて80℃とし、この温度を20時

間保持した。生成物はシリカ上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより濃縮して表題化合物(43.7mg)を淡黄色固体として得た。

TLC Rf= 0.8 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 10 : (S)-2-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラン

中間体 10を中間体 7と同様の方法にて、パルイエローの油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.3(m,1H), 1.5(m,4H), 1.8(m,1H), 2.3(bs,1H), 3.5(m,4H)4.0(m,1H)

中間体 11 : (S)-2-メチルスルホニルオキシメチルテトラヒドロピラン

中間体 11を中間体 8と同様の方法にて、パルイエローの粘性油として得た。

。

TLC Rf = 0.49 (50%EtOAc/ヘキサン)

中間体 12 : (S)-2,8-ジアミノ-6-ベンジルオキシ-9-[2'-(テトラヒドロピラニルメチル)]プリン

表題化合物を中間体 11より、中間体 9と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.8 (10 % MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 13 : 2-メチルスルホニルオキシメチル-6-メチルテトラヒドロピラン

中間体 13を2-ヒドロキシメチル-6-メチルテトラヒドロピラン (E.I. Klimova et al Zh. Org. Khim, 1970, 6, 413-418) より、中間体 8と同様の方法にて調

製した。

TLC Rf = 0.26 (50% EtOAc/ヘキサン)

中間体 14 : 2,8-ジアミノ-6-ベンジルオキシ-9-[2'-(6'メチルテトラヒドロピラニル)メチル]プリン

表題化合物を中間体13より、中間体 9と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.82 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 15 : 2-メチルスルホニルオキシメチル-4-メチルテトラヒドロピラン

中間体 15を中間体 8と同様の方法にて調製した；即ち2-ヒドロキシメチル-4-メチルテトラヒドロピラン (B.L. Eliel et al, Org. Mag. Res. 1983, 21, 95-107) (0.35g) から0.43gの中間体 15を黄色油として得た。

TLC Rf = 0.64 (50%EtOAc/ヘキサン)

中間体 16: 2,8-ジアミノ-6-ベンジルオキシ-9-[2'(4'-メチルテトラヒドロピラニル)メチル)プリン

表題化合物を中間体 15より、中間体 9と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.87 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 17: 2-メチルスルホニルオキシメチル-トランス-4,6-ジメチルテトラヒドロピラン

中間体 17を4,6-ジメチル-2-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラン(B.L. Elie et al Org. Mag. Res. 1983, 21, 95-107)より、中間体 8と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.83 (50%EtOAc/ヘキサン)

中間体 18: 2,8-ジアミノ-6-ベンジルオキシ-9-[2'(4',6'-ジメチルテトラヒドロピラニル)メチル)]プリン

中間体 18を中間体 17より、中間体 9と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.85 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 19: tert-ブチル-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-アセテート

アルミニウムトリクロライド(1g)を-78℃まで窒素雰囲気下で冷却し、ここ

ヘジクロロメタン(15ml)を添加した。トランス-6(ベンゼンスルホニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-メタノールアセテート(1g.) (S.V. Ley et al, Tetrahedron(1989), 45(13), 4293) および1-tert-ブチルオキシ-1-トリメチルシリルオキシエテン(1.37g)のジクロロメタン(10ml)溶液を滴下した。反応物は-78℃にて2.5時間攪拌し、次いで室温にて1.5時間攪拌した。1NのHClにてクエンチングし、ジクロロメタンにて抽出した後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(50% EtOAc/ヘキサン)にて精製し、表題化合物(187mg)を得た。

TLC Rf = 0.6 (50% EtOAc/ヘキサン)

中間体 20: tert-ブチル-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-アセテート

中間体 19(0.19g)、炭酸カリウム(0.19g)およびメタノール(3.5ml)を合わせ、室温で2.5時間攪拌した。水で希釈し、酢酸エチルで抽出して表題化合物(0.11g)を得た。

TLC Rf = 0.33 (50% EtOAc/ ヘキサン)

中間体 21: tert-ブチル-S(メチルスルホニルオキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-アセテート

表題化合物を中間体 20より、中間体 8と同様にして調製した。

TLC Rf= 0.4 (50% EtOAc/ ヘキサン)

中間体 22: 2,8-ジアミノ-6-ベンジルオキシ-9-(2'-(6'-tert-ブチルオキシカルボキシメチル)テトラヒドロ-[2H]-ピランメチル)プリン

表題化合物を中間体 21より、中間体 9と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.3 (EtOAc)

中間体 23: トランス-テトラヒドロ-2-アセトキシメチル-6-プロポ-2-エニル-[2H]-ピラン

アルミニウムトリクロライド(1g)を-78℃まで窒素雰囲気下で冷却し、ジクロロメタン(15ml)を添加した。トランス-6-(ベンゼンスルホニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-メタノールアセテート(S.V. Ley et al., Tetrahedron(1989), 45(13), 4293) (Ig) およびアリルトリメチルシラン(835mg)のジクロロメタン溶

液(10ml)を次いで滴下した。反応物は-78℃にて2時間攪拌し、次いで-35℃で1時間攪拌した。1N HClによってクエンチングし、ジクロロメタンにて抽出した後、粗生成物はフラッシュクロマトグラフィーにて精製し(40% EtOAc/ヘキサン)、表題化合物を得た(414mg)。

TLC Rf = 0.6 (50% EtOAc/ ヘキサン)

中間体 24: トランス-テトラヒドロ-2-ヒドロキシメチル-6-プロポ-2-エニル-2H-ピラン

表題化合物を中間体 23より、中間体20と同様の方法により調製した。TLC Rf = 0.37 (50% EtOAc/ ヘキサン)

中間体 25: トランス-テトラヒドロ-2-メチルスルホニルオキシメチル-6-プロ

プ-2-エニル-2H-ピラン

表題化合物を中間体 24より、中間体21と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.45 (50% EtOAc/ ヘキサン)

中間体 26: (S, S)-2,8-ジアミノ-6-ベンジルオキシ-9-(2'-(6'-プロピル)テトラヒドロ-2H-ピラニルメチル)プリン

表題化合物を中間体 25より、中間体 9と同様の方法により調製した。

TLC Rf = 0.55 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 27: トランス-テトラヒドロ-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-プロプ-2-エニル2Hピラン

中間体 24(3.75g)、DMF(20ml)、イミダゾール (3.6g) およびtert-ブチルジメチルシリルクロライド(4g)を合わせ、室温で18時間攪拌した。水で希釈し、ジクロロメタンにて抽出し、フラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して(50% EtOAc/ヘキサン)、表題化合物を得た(5.18g)。

TLC Rf = 0.65 (50% EtOAc/ヘキサン)

中間体 28: トランス-2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-6-ヒドロキシプロピルテトラヒドロ-2H-ピラン

中間体 27(2.7g)およびテトラヒドロフラン(10ml)を窒素雰囲気下で合わせ、氷冷した。BH₃・THF (1M THF溶液) (5ml)を滴下し、反応物を室温で18時間

攪拌した。反応物は再び 0℃まで冷却し、1N NaOH(30ml)および過酸化水素(27% w/w)(10ml)を添加した。反応物は室温で3.5時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、粗生成物はフラッシュクロマトグラフィー(30% EtOAc/ヘキサン)にて精製し、表題化合物(0.54g)を得た。

TLC Rf = 0.3 (50% EtOAc/ ヘキサン)

中間体 29: トランス-6-ベンジルオキシプロピル-2-tert-ブチルジメチルシロキシメチルテトラヒドロ-2H-ピラン

水素化ナトリウム(60%分散液、鉱物油中) (90mg) の無水テトラヒドロフラン懸濁液(5ml)へ、中間体 28(0.54g)を室温にて窒素雰囲気下で添加した。混合物を30℃まで加熱して15時間攪拌を続け、室温にまで冷却した。ベンジルプロマ

イド(0.27ml)を添加し、反応混合物は室温にてさらに4.5時間攪拌した。反応混合物を真空下、シリカ上でエバポレートし、フラッシュクロマトグラフィーにて精製(SiO₂, 50%EtOAc/ヘキサン)して無色透明な液体(1.1g)を得た。

TLC Rf=0.6 (50%EtOAc/ヘキサン)

中間体 30: トランス-6-ベンジルオキシプロピル-2-ヒドロキシメチルテトラヒドロ-[2H]-ピラン

中間体 29(0.6g)を1MテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液(3.5 ml)へ投入し、室温にて16時間攪拌した。反応混合物を真空下、シリカ上でエバポレートした後、フラッシュクロマトグラフィーにて精製(SiO₂, 50%EtOAc/ヘキサン)して無色透明な液体(0.28g)を得た。

TLC Rf=0.2 (50%EtOAc/ヘキサン)

中間体 31: トランス-6-ベンジルオキシプロピル-2-メチルスルホニルオキシメチルテトラヒドロ[2H]-ピラン

表題化合物を中間体 30より、中間体 8と同様の方法にて調製した。

TLC Rf=0.3 (50%EtOAc/ヘキサン)

中間体 32: 6-ベンジルオキシ-9-[トランス-2'-(6'-ベンジルオキシプロピル)テトラヒドロ-[2H]-ピラニルメチル]-2,8-ジアミノプリン

中間体 32を中間体 31より、中間体 9と同様の方法にて調製した。

TLC Rf =0.7 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 33: トランス-2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-6-メトキシカルボニルエチルテトラヒドロ-[2H]-ピラン

アセトニトリル(4ml)、四塩化炭素(4ml)および水(6ml)を中間体28(0.98g)と過ヨウ素酸ナトリウム(2.18g)へ添加した。塩化ルーテニウム(III)水化物(5mg)を混合物へ添加し、室温にて2.5時間激しく攪拌した。反応混合物を1M HClにて希釈しCH₂Cl₂により抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥(MgSO₄)させ、溶媒を真空下で除いてガム状物を得、次いでこれをジエチルエーテルへ溶解させた。溶液を0℃まで冷却し、ジアゾメタンで処理した(H.J. Backer et al., Organic Synthesis, Col. Vol., V, 351)(8.3mmol)。反応物は室温にて22時間攪拌した。溶

媒を真空下で除き、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて精製(SiO_2 , 50%EtOAc/ヘキサン)して無色透明な液体(0.50g)を得た。

TLC Rf= 0.6 (50 %EtOAc/ヘキサン)

中間体 34: トランス-2-ヒドロキシメチル-6-メトキシカルボニルエチルテトラヒドロ-2H-ピラン

表題化合物を中間体 33より、中間体 30を調製する際と同様の方法によって調製した。

TLC Rf= 0.1 (50% EtOAc/ヘキサン)

中間体 35: トランス-6-メトキシカルボニルエチル-2-メチルスルホニルオキシメチルテトラヒドロ-2H-ピラン

表題化合物を中間体 34より、中間体 8と同様の方法により得た。

TLC Rf= 0.7 (EtOAc)

中間体 36: 6-ベンジルオキシ-2,8-ジアミノ-9-(トランス-2'-(6'-メトキシカルボニルエチル)テトラヒドロ-[2H]-ピラニルメチル)プリン

表題化合物を中間体 35より、中間体 9と同様の方法で調製した。

TLC Rf =0.7 (10% MeOH/ CH_2Cl_2)

中間体 37: (±) メチルスルホニルオキシメチル-1,4-ジオキサン

表題化合物を(±)ヒドロキシメチル-1, 4-ジオキサン (R.I. Duclos et al.,

Journal of Organic Chemistry 1992, 57, 6156-6163) より、中間体 8と同様の方法にて調製した。

TLC Rf =0.4 (50%EtOAc/ヘキサン)

中間体 38: 6-ベンジルオキシ-2,8-ジアミノ-9-[2'-(1',4'-ジオキサニル)メチル]プリン

表題化合物を中間体 37より、中間体 9と同様の方法にて調製した。

TLC Rf= 0.7 (10% MeOH/ CH_2Cl_2)

中間体 39: 2-ヒドロキシメチルテトラヒドロチオフェン

塩化カルシウム(10g)をメチルテトラヒドロチオフェン-2-カルボキシレート(J. Wrobel and E. Hejchman, Bull. Polish Acad. Sci. Chem. 1987, 3521) (10.

0 g) のエタノール(200 ml)溶液へ添加し、混合物を30分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(5.2g)を添加し、この懸濁物を一晩攪拌した後、氷冷した1M HCl(500 ml)中へ注ぎ込み、 CH_2Cl_2 にて抽出した。抽出物を合わせたものを水およびブラインにて洗浄し、真空下で乾燥およびエバポレートして表題化合物を無色液体(7.05 g)として得た。

TLC Rf =0.22 (20% EtOAc/ CH_2Cl_2)

中間体 40: 2-フタルイミドメチルテトラヒドロチオフェン

DEAD(11g)のドライTHF(20 ml)溶液を中間体 39(7.3g)、フタルイミド(10.2 g)およびトリフェニルホスフィン(17 g)のドライTHF溶液中へ添加し、この溶液を一晩攪拌し、次いでエバポレートした残渣をエーテルの存在下で粉碎した。固体残渣を濾別し、濾液をエバポレートし、フラッシュクロマトグラフィー(15% EtOAc/ヘキサンS)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た(10.5 g)。

TLC Rf =0.38 (20 % EtOAc/ヘキサンS)

中間体 41: 2-アミノメチルテトラヒドロチオフェン

ヒドラジン水和物(2.52 g)を中間体 40のEtOH(60 ml)溶液中へ添加し、混合物を還流下で3時間沸騰させ、次いで冷却、濾過し、濾液をエバポレートした。残渣をクロマトグラフにかけ(5 % MeOH/ CH_2Cl_2)パールイエロー液状の表題化合物を得た(3.25 g)。

TLC Rf=0.41 (5 % MeOH/ CH_2Cl_2)

中間体 42: 2-アミノ-5-ニトロ-4-(2'-テトラヒドロチエニルメチルアミノ)-ピリミジン-6-[1H]-オン

表題化合物を中間体 41より、中間体 1と同様の方法にて調製した。

TLC Rf= 0.15(20 % MeOH/ CH_2Cl_2)

中間体 43: 2-アミノ-4-(2'-テトラヒドロチエニルメチルアミノ)-5-[1-[3-(エトキシカルボニル)チオウレイド]]ピリミジン-6-[1H]-オン

表題化合物を中間体 42より、中間体 2と同様の方法にて調製した。

TLC Rf =0.32 (10% MeOH/ CH_2Cl_2)

中間体 44: エチル-6-アミノ-4-(2'-テトラヒドロチエニルメチルアミノ)オキ

サゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カルボキシレート

表題化合物を中間体 43より、中間体 3と同様の方法にて調製した。

TLC Rf= 0.23 (10 % MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 45: 2-アミノ-5-ニトロ-4-(2'-(1-tert-ブトキシカルボニル)ピロリジニルメチルアミノ-5-ニトロピリミジン-6-[1H]-オン

表題化合物を1-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノメチルピロリジンより、中間体 1と同様の方法にて調製した。

TLC Rf= 0.14 (20% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 46: 2-アミノ-4-(2'-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジニルメチル)アミノ)-5-[1-[3-エトキシカルボニルチオウレイド]]ピリミジン-6-オン

表題化合物を中間体 45より、中間体 2と同様の方法にて調製した。

TLC Rf= 0.23 (10 % MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 47: エチル-6-アミノ-4-(2'-(1'-tert-ブトキシカルボニルピロリジニルメチル)アミノ)オキサゾロ [5,4-d]ピリミジン-2-カルバメート

表題化合物を中間体 46より、中間体 3と同様の方法にて調製した。

TLC Rf= 0.42 (10 % MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 48: 8-アミノ-9-(2'-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジニル)グアニン

表題化合物を中間体 47より、実施例1と同様の方法にて調製した。

TLC Rf=0.45 (25% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 49: 5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピロリジン-2-オン

表題化合物を5-ヒドロキシメチルピロリジン-2-オンより、中間体 27と同様の方法にて調製した。

TLC Rf= 0.4 (5% MeOH/CH₂CH₂)

中間体 50: 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルピロリジン-2-オン

中間体49 (1.0g) のテトラヒドロフラン (5ml)溶液を水素化ナトリウム (0.21g) のテトラヒドロフラン (20ml)懸濁液へ添加し、0.5時間攪拌し、tert-ブチルプロ

モアセテート(0.94g)のTHF(5ml)溶液を添加した。1.5時間後混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、水洗し、乾燥(MgSO₄)させた。濃縮によって無色油状物質が得られ、これをさらにシリカクロマトグラフィーにて精製した。表題化合物を無色油状物質として得た(1.5g)。

TLC Rf = 0.65 (5 % MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 51: 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-ヒドロキシメチルピロリジン-2-オン

表題化合物を中間体 50より、中間体 30と同様の方法にて調製した。

TLC Rf= 0.3 (5 % MeOH/ CH₂Cl₂)

中間体 52: 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-メタンスルホニルオキシメチルピロリジン-2-オン

表題化合物を中間体 51より、中間体 8と同様の方法にて調製した。

TLC Rf= 0.45 (5% MeOH/ CH₂Cl₂)

中間体 53: 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-アジドメチルピロリジン-2-オン

アジドナトリウム (0.55 g) を中間体52 (1.3g) のDMF(15ml)溶液へ添加し、50℃で48時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、(50ml)そしてエーテルにて(3x100ml)抽出した。合わせたエーテル相を水で洗浄し(4 x 50ml)、乾燥さ

せ(MgSO₄)、蒸発乾固させて表題化合物をパールイエローの油状物質として得た(0.7g)。

TLC Rf= 0.6 (5% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 54: 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-アミノメチルピロリジン-2-オン

中間体 53(4.8g)およびトリフェニルホスフィン(10.5g)をTHF(100ml)および水(8ml)へ溶解した。48時間攪拌した後、反応混合物を蒸発乾固し、シリカクロマトグラフィーにて精製した(5%MeOH/CH₂Cl₂)。表題化合物を黄色油として得た(2.7g)。

TLC Rf= 0.4 (5% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 55 : 2-アミノ-4-(1'-(tert-ブトキシカルボニルメチル)ピロリジン-2'-オニルメチルアミノ)-5-ニトロピリミジン-6-[1H]-オン

表題化合物を中間体 54より、中間体 1と同様の方法によって得た。

TLC Rf=0.6(10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 56 : 2-アミノ-4-(1'-tert-ブトキシカルボニルメチルピロリジン-2'-オニル-5'-メチルアミノ)-5-[1-[3-(エトキシカルボニル)チオウレイド]]ピリミジン-6-[1H]-オン

表題化合物を中間体 55より、中間体 2と同様の方法により調製した。

TLC Rf=0.45 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 57 : エチル-6-アミノ-4-(1'-tert-ブトキシカルボニルメチルピロリジン-2'-オニル-5'-メチルアミノ)オキサゾロ[5,4,d]ピリミジン-2-カルバメート

表題化合物を中間体 56より、中間体 3と同様の方法にて調製した。

TLC Rf=0.55 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

中間体 58 : 9-(1'-カルボキシメチルピロリジン-2'-オン-5'-イルメチル)-8-エトキシカルボニルアミノグアニン

中間体 57(0.85g)の水溶液(30ml)中へ炭酸カリウム(0.14g)を添加し、24時間還流した。得られた混合物を周囲温度にて1週間攪拌し、沈殿物を濾過により回収した。濾液を蒸発乾固させて、表題化合物を得た(0.36g)

[M+H]⁺=394

実施例 1 : 8-アミノ-9-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)グアニン

中間体 3 (0.27g) を炭酸カリウム(0.23g)の存在下、メタノール(25ml)中にて6時間加熱した。メタノールを真空下で除き、水(25ml)と交換し、これを還流温度にて6時間加熱した。冷却した反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液にて中和した。得られた固体を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸を添加して沈殿させた。沈殿物を濾過し、洗浄(水)し、乾燥させて表題化合物(0.23g)を得た。

TLC Rf=0.2 (30% MeOH/CH₂Cl₂)

¹H NMR(200 MHz; DMSO-d₆), 1.6-2.1(m,4H), 3.7(m,1H), 3.95(m,3H), 4.25(m,1H), 5.5(bs,2H), 6.1(bs,2H), 10.3(bs,1H)

実施例 2: 8-アミノ-9-(2'-テトラヒドロピラニルメチル)グアニン

表題化合物を中間体 6より、実施例 1と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.1(10% MeOH/CH₂Cl₂)

¹H NMR(200 MHz; DMSO-d₆), δ 1.0-1.9(m, 6H), 3.3(m, 1H), 3.6(m, 1H), 3.8(m, 3H), 5.8(bs, 2H), 6.3(bs, 2H), 10.6(bs, 1H)

実施例 3: 8-アミノ-9-(2'-テトラヒドロピラニルメチル)グアニンハイドロクロライド

アセチルクロライド(14ml)をメタノールへ0℃で添加し、溶液を10分間かきまぜた。実施例 2をこの溶液へ添加し、混合物を1時間室温にて攪拌した。溶媒を真空下で除き、白色固体を得、これを吸引オープン中80℃で乾燥させた(0.64g)。HPLC (Novapak C-18 100x8mm, 2:3 MeOH/H₂O, 1ml/min) R_t 8.75分 ¹H NMR(200MHz; DMSO-d₆), 1.1-1.9(m, 6H), 3.3(m, 1H), 3.7(m, 1H), 3.8-4.2(m, 3H), 7.1(bs, 2H), 8.2(s, 2H), 11.4(s, 1H)

実施例 4: (R)8-アミノ-9-[2'-(テトラヒドロピラニルメチル)]グアニン ジハイドロクロライド

中間体 12(38mg)を窒素気流、HCl(1ml)の存在下、エタノール(9ml)中にて攪拌した。Pd/炭素 触媒 (10% d) (5mg)を次いで添加し、全体を水素雰囲気中で3時間攪拌した。反応物を濾過し、溶媒を真空下で除き、表題化合物を白色固体と

して得た(22.6mg)。

TLC Rf = 0.43(20% MeOH/CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 338

実施例 5: (S)8-アミノ-9-(2'-テトラヒドロピラニルメチル)グアニンジハイドロクロライド

表題化合物を中間体 9より、実施例 4と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.25(20% MeOH/CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 338

実施例 6: 8-アミノ-9-[2'-(6'-メチルテトラヒドロピラニル)メチル]グアニンジハイドロクロライド

表題化合物を中間体 14より、実施例 4と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.05 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 279

実施例 7: 8-アミノ-9-[2'-(4'-メチルテトラヒドロピラニル)メチル)]グアニンジハイドロクロライド

表題化合物を中間体 16より、実施例 4と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.1 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

[M +H]⁺ = 279

実施例 8: 8-アミノ-9-[2'-(4',6'-ジメチルテトラヒドロピラニルメチル)]グアニンジハイドロクロライド

表題化合物を中間体 18より、実施例 4と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 293

実施例 9: 8-アミノ-9-(2'-(6'-カルボキシメチル)テトラヒドロピラニルメチル)グアニンジハイドロクロライド

表題化合物を中間体 22より、実施例 4と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.1 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 323

実施例 10: (S,R)-8-アミノ-9-(2'-(6'-プロピル)テトラヒドロ-2H-ピラニルメチル)グアニンジハイドロクロライド

表題化合物を中間体 26より、実施例 4と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.1 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 307

実施例 11: トランス-8-アミノ-9-(2'-(6'-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロ-2H-ピラニルメチル)グアニンジハイドロクロライド

表題化合物を中間体 32より、実施例 4と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.05 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 323

実施例 12: トランス-8-アミノ-9-(2'-(6'-メトキシカルボニルエチル)テトラヒドロピラニルメチル)グアニンジハイドロクロライド

表題化合物を中間体 36より、実施例 4と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.1 (10% MeOH/CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 351

実施例 13: 8-アミノ-9-(2'-[1,4-ジオキサニル]メチル)グアニンジハイドロクロライド

表題化合物を中間体 38より、実施例 4と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.12 (10% MeOH/ CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 267

実施例 14: 8-アミノ-9-(2'-テトラヒドロチエニル)グアニン

表題化合物を中間体 46より、実施例 1と同様の方法にて調製した。

TLC Rf = 0.26 (25% MeOH/CH₂Cl₂)

¹H NMR (DMSO) 1.65(2 H, m), 1.92-2.20(2 H, m), 2.62-2.90(2H, m), 3.70-3.97(3 H, m), 6.00(2 H, br s), 6.38(2 H, br s), 10.81(1 H, br s)

実施例 15: 8-アミノ-9-(2'-(1'-オキソテトラヒドロチエニルメチル)グアニン

過酸化水素(18 mf)を実施例 14(41 mg)の酢酸 (3ml) 溶液へ添加し、3時間攪拌し、次いでエバポレートした残渣を水酸化ナトリウム溶液へ溶解した。飽和

塩化アンモニウム溶液を添加して表題化合物を濾過によって回収し、水で洗浄した。収量 17.5 mg。

TLC Rf = 0.20 (20% MeOH/CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 283

実施例 16: 8-アミノ-9-(2'-(1',1'-ジオキソテトラヒドロチエニルメチル))グアニン

過酸化水素(100 ml)を実施例 14(67 mg)の酢酸(3 ml)溶液に添加し、溶液を18時間攪拌し、次いでエバポレートし、残渣を炭酸カリウム水溶液内で攪拌した。沈殿した固形分を濾過により集め、水洗して表題化合物を淡黄色の固体(40mg)として得た。

TLC Rf = 0.32 (20% MeOH/CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 299

実施例 17 : 8-アミノ-9-(2'-ピロリジニルメチル)グアニントリヒドロクロライド
ジハイドレート

中間体 48(56mg)、メタノール(4.5ml)および3Nの塩酸(4.5ml)を合わせ、室温で1時間攪拌した。混合物を次いで真空下でエバポレートして表題化合物(35mg)を得た。

TLC Rf = 0.2 (20% MeOH/CH₂Cl₂)

[M+H]⁺ = 250

実施例 18 : 8-アミノ-9-(2'-ピロリジニルメチル)グアニン

表題化合物を実施例 17より、実施例 1と同様の方法にて調製した。

¹H NMR(200 MHz, DMSO-d₆), 1.4 – 2.0(m, 4H), 2.8 – 3.0(m, 2H), 3.2 – 4.0(m, 4H), 6.1 – 6.5(m, 4H), 9.7(brs, 1H)

[M+H]⁺ = 250

実施例 19 : 8-アミノ-9-(1'-カルボキシメチルピロリジン-2'-オン-5'-イルメチル)グアニンジハイドロクロライド

中間体 58 (0.1g) を2M 塩化水素酸(10ml)に溶解し、還流下48時間攪拌した。エバポレーションにより蒸発乾固させ、表題化合物を白色固体(0.10g)として

得た。

¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) 1.8(m,1H), 2.0(m,1H), 2.2(m,1H), 2.4(m,1H), 4.0(m,SH), 7.5(bs,2H), 8.5(s,2H), 11.5(s,1H)

[M+H]⁺ = 322

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/GB 95/02363		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D473/00 A61K31/52		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 156 559 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 2 October 1985 *Document*	1-18
A	EP,A,0 193 454 (MERCK & CO. INC.) 3 September 1986 *Document*	1-18
A	EP,A,0 260 491 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 23 March 1988 *Document*	1, 18
A	US,A,5 314 893 (JOSEPH A. TINO ET AL) 24 May 1994 *Document*	1-18
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 January 1996		Date of mailing of the international search report 15. 01. 96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Luyten, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/GB 95/02363

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,30 29 806 (BRISTOL-MYERS CO.) 26 March 1981 *Document* ---	1,18
A	EP,A,0 302 644 (BEECHAM GROUP PLC) 8 February 1989 *Page 20-24: claims* ---	1-18
A	WO,A,93 25565 (STICHTING REGA VZW) 23 December 1993 *Document* ---	1-18
A	EP,A,0 334 361 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 27 September 1989 *Page 19-21:claims* ---	1,18
A	WO,A,87 05604 (BEECHAM GROUP PLC) 24 September 1987 *Page33-35: claim 1* ---	1-18
A	WO,A,91 06548 (BIOCRYST) 16 May 1991 cited in the application *Page 1-15* & US,A,4 985 434 (SECRIST, JOHN ET AL) ---	1,18
A	EP,A,0 178 178 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 16 April 1986 cited in the application *Page 1-10* -----	1,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB95/02363

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 30 is directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 95/02363

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0156559	02-10-85	US-A- 4748177	31-05-88
		AU-B- 580039	22-12-88
		AU-B- 4021985	03-10-85
		CA-A- 1266469	06-03-90
		JP-A- 60248690	09-12-85
		US-A- 4874862	17-10-89

EP-A-0193454	03-09-86	JP-A- 61200989	05-09-86

EP-A-0260491	23-03-88	AU-B- 619724	06-02-92
		AU-B- 7741687	03-03-88
		CA-A- 1293727	31-12-91
		CA-A- 1320203	13-07-93
		DE-A- 3772913	17-10-91
		DK-B- 169705	16-01-95
		IE-B- 60433	13-07-94
		KR-B- 9408421	14-09-94
		KR-B- 9408848	28-09-94
		US-A- 4923872	08-05-90
		US-A- 5061707	29-10-91
		AU-B- 630805	05-11-92
		AU-B- 7596091	18-07-91
		JP-A- 63088185	19-04-88
		US-A- 4988702	29-01-91
		US-A- 5101030	31-03-92
		US-A- 5102879	07-04-92

US-A-5314893	24-05-94	AU-B- 5394694	28-07-94
		CA-A- 2111549	26-07-94
		EP-A- 0608809	03-08-94
		JP-A- 6271574	27-09-94
		US-A- 5414096	09-05-95
		US-A- 5414000	09-05-95

DE-A-3029806	26-03-81	US-A- 4241063	23-12-80
		US-A- 4269839	26-05-81
		US-A- 4232155	04-11-80
		AU-B- 520583	11-02-82
		AU-B- 6102180	12-02-81
		BE-A- 884653	06-02-81

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No.

PCT/GB 95/02363

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-3029806		FR-A- 2463142	20-02-81
		GB-A- 2056448	18-03-81
		JP-C- 1599835	31-01-91
		JP-B- 2022075	17-05-90
		JP-A- 57163382	07-10-82
		LU-A- 82694	24-03-81
		NL-A- 8004466	10-02-81
		SE-A- 8005558	07-02-81
EP-A-0302644	08-02-89	JP-A- 1042481	14-02-89
		PT-B- 88143	01-03-95
		US-A- 5175288	29-12-92
WO-A-9325565	23-12-93	AU-B- 4301393	04-01-94
		EP-A- 0646125	05-04-95
		NL-A- 9300058	17-01-94
EP-A-0334361	27-09-89	US-A- 4996308	26-02-91
		AT-T- 121415	15-05-95
		AU-B- 3173789	28-09-89
		CN-B- 1023804	16-02-94
		DE-D- 68922235	24-05-95
		DE-T- 68922235	31-08-95
		FI-C- 90877	11-04-94
		JP-A- 1283285	14-11-89
		PT-B- 90080	30-06-94
WO-A-8705604	24-09-87	AT-B- 389118	25-10-89
		AU-B- 589371	12-10-89
		AU-B- 4756085	27-03-86
		CA-A- 1262899	14-11-89
		DK-A- 8504246	21-03-86
		EP-A, B 0182024	28-05-86
		IE-B- 58141	14-07-93
		JP-A- 6025241	01-02-94
		JP-C- 1881451	21-10-94
		JP-A- 61085388	30-04-86
		SG-A- 116193	21-01-94
		US-A- 5250688	05-10-93
		ZA-A- 8507149	19-06-86

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/GB 95/02363

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9106548	16-05-91	US-A- 5008270	16-04-91
		US-A- 4985434	15-01-91
		US-A- 5008265	16-04-91
		US-A- 4985433	15-01-91
		AU-B- 654264	03-11-94
		AU-B- 6712590	31-05-91
		CA-A- 2072123	01-05-91
		EP-A- 0500653	02-09-92
		JP-T- 5504551	15-07-93
		LT-A,B 539	25-11-94
		LV-B- 10100	20-08-95
US-A-4985434	15-01-91	AU-B- 654264	03-11-94
		AU-B- 6712590	31-05-91
		CA-A- 2072123	01-05-91
		EP-A- 0500653	02-09-92
		JP-T- 5504551	15-07-93
		LV-B- 10100	20-08-95
		WO-A- 9106548	16-05-91
EP-A-0178178	16-04-86	US-A- 4772606	20-09-88
		AU-B- 584126	18-05-89
		AU-B- 4829285	17-04-86
		CA-A- 1260934	26-09-89
		CA-A- 1289138	17-09-91
		JP-A- 61137886	25-06-86
		OA-A- 8120	31-03-87
		SU-A- 1586514	15-08-90
		SU-A- 1590044	30-08-90
		US-A- 4952693	28-08-90
		US-A- 5051429	24-09-91

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/52	ADA	A 6 1 K 31/52	ADA
	ADB		ADB
	ADP		ADP
	ADU		ADU
	ADY		ADY
	ADZ		ADZ

(31)優先権主張番号 9 4 2 0 1 2 7 . 4

(32)優先日 1994年10月5日

(33)優先権主張国 イギリス (GB)

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN

(72)発明者 ホーガン, アラン・ファインドレー
イギリス、シービー4・4ダブリューイー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク カイロサイエンス・リミテッド内

(72)発明者 モンタナ, ジョン
イギリス、シービー4・4ダブリューイー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク カイロサイエンス・リミテッド内

(72)発明者 ワトソン, ロバート・ジョン
イギリス、シービー4・4ダブリューイー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク カイロサイエンス・リミテッド内